成分名	ホルマリン
英名	Formalin
CAS No.	50-00-0
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/50-00-0

投与経路	用途
皮下注射	安定(化)剤、保存剤、溶剤
殺虫剤	

1. 単回投与毒性

動物種	投与経路	LD50 / LC50	文献
ラット	経口	600 - 700 mg/kg	1) Tsuchiya K. et al., 1975
ラット	経口	800 mg/kg	1) Smyth et al., 1941
ウサギ	経皮	270 mg/kg	1) WHO IPCS 1989*
ラット	吸入 (4 h)	578 mg/m ³ (480 ppm)	1) Nagorny et al., 1979
ラット	吸入 (30 min)	984 mg/m ³ (816 ppm)	1) Skog, 1950

* = 詳細不明。

2. 反復投与毒性

2-1 ラット

① ラットでは 150mg/kg/日まで、イヌでは 100mg/kg/日までのホルムアルデヒドを 91 日間反復経口投与した。いずれの動物種においても、高用量群で顕著な体重の変化がみられた。摂餌量及び飼料効率の低下がイヌの高用量群で認められた。用量依存的な摂水量の低下がラットの全ての群でみられた。臨床検査及び病理組織学的検査において、ホルムアルデヒド投与に関連した異常は認められなかった。²⁾ (Johannsen et al., 1986)

② 雌雄の Wiistar 系ラットに、0、1、10 又は 20 ppm のホルムアルデヒドを 1 日 6 時間、1 週間に 5 日間、13 週間反復吸入曝露した。20 ppm 群の雌雄では、吸入開始後 30 分間に失調性歩行及び興奮がみられ、そのほかの変化として被毛の黄色化、体重増加の抑制、血漿たん白の低下、鼻部呼吸上皮の重度で広範囲の重層扁平上皮化生、巣状の変性及び嗅上皮の角化を伴う扁平上皮化生が認められた。さらに雄では、ASAT、ALAT 及び ALP の上昇、喉頭上皮の扁平化生がみられた。10 ppm 群では被毛の黄色化、鼻部呼吸上皮の中等度の扁平化生が認められた。1 ppm 群では 20 例中 3 例の上顎鼻甲介及び鼻中隔に軽微な上皮過形成及び扁平化生が認められたが、ホルムアルデヒド投与との関連性は明らかではなかった。鼻甲介上皮細胞を用いた細胞増殖試験では、10 及び 20 ppm の 3 日間連続曝露により放射性チミジン取込みの増加がみられたが、1 ppm 群では変化は認められなかった。

以上のことから、13 週間反復吸入試験において、ホルムアルデヒドの 10 ppm までの用量では肝毒性はみられなかったが、20 ppm 群の雄の肝臓への軽度影響を完全に否定することはできなかった。本試験においてホルムアルデヒドの 1 ppm の呼吸上皮に対する細胞毒性の有無を結論付けることはできなかった。³⁾ (Woutersen et al., 1987)

③ 1 群雌雄各 10 例のラットに、アセトアルデヒド(AA)又はホルムアルデヒド(FA)を 4 週間飲水投与した。投与量は AA では 25、125、675 mg/kg、FA では 5、25、125 mg/kg であった。対照群には飲料水を自由に摂取させた。別の雌雄 10 例には FA の最高用量群の摂水量と同量の飲料水を与えた。いずれの最高用量群においても、摂餌量及び摂水量の低下がみられた。AA の最高用量群では、前胃の角化亢進が認められた。FA の最高用量群では、被毛の黄色化、血漿中のタンパク及びアルブミンの低下、前胃境界縁の肥厚及び角化亢進、並びに腺胃の巣状胃炎がみられた。無毒性量は、AA では 125 mg/kg、FA では 25 mg/kg であった。⁴⁾ (Til et al., 1988)

④ 1 群雌雄各 70 例の Wistar 系ラットに、ホルムアルデヒドを 24 ヶ月間飲水投与した。投与量は、雄では 0、1.2、15、82 mg/kg、雌では 0、1.8、21、109 mg/kg とした。投与 12 及び 18 ヶ月に 1 群雌雄各 10 例を剖検した。生存率、一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査において、異常はみられなかった。高用量群では、体重及び摂餌量の低下がみられ、摂水量は対照群に比較して 40%の低値を示した。尿量減少の傾向がみられ、尿比重の一過性の上昇が認められた。雌では腎臓の相対重量の増加がみられた。剖検では前胃境界部の隆起及び肥厚、並びに前胃及び腺胃の粘膜肥厚がみられた。病理組織学的検査において、胃では角化亢進及び潰瘍を伴う前胃の乳頭上皮過形成、並びに潰瘍及び過形成を伴う腺胃の慢性萎縮性胃炎が、腎臓では乳頭部壊死が認められた。無毒性量は雄で 15mg/kg、雌で 21mg/kg であった。高用量群では雌雄共に胃粘膜の重度の損傷がみられたが、胃癌もしくは他の腫瘍発生は認められなかった。⁵⁾ (Til et al., 1989)

⑤ 1 群雌雄各 20 例の Wistar 系ラットに、ホルムアルデヒドの 0、0.02、0.10 又は 0.50%溶液を 24 ヶ月間飲水投与した。0.50%群の雌雄で体重、摂餌量、摂水量の低下がみられ、24 ヶ月間で全例が死亡した。同群では前胃及び腺胃に糜爛及び潰瘍がみられた。前胃では角化亢進及び基底細胞の下方増殖を伴う扁平上皮細胞の過形成がみられ、腺胃の粘膜過形成は境界縁に認められた。胃腸管上部における同様の変化は 0.10%群の数例にみられたが 0.02%群では認められなかった。腫瘍発生頻度に有意な差は認められなかった。飲水投与における無作用量は 0.02% (10mg/kg/日)であった。⁶⁾ (Tobe et al., 1989)

⑥ Wistar 系雄性ラットに、ホルムアルデヒドの 0、1 及び 2 ppm を 8 時間/日の連続吸入又は 2 及び 4 ppm を 30 分毎に 8 時間/日の間歇吸入で 13 週間曝露した。病理組織学的変化は 4 ppm の間歇投与群のみにみられ、細胞配列の乱れ及び基底細胞の過形成及び気道上皮の角化を伴う扁平化生の程度及び頻度の増加が認められた。2 ppm は無毒性量であった。細胞増殖試験では、4 ppm 間歇投与群の鼻腔の気道上皮細胞のターンオーバーの軽度の亢進がみられた。細胞毒性の強さは総投与量よりも吸入濃度の方が影響しているものと考えられた。⁷⁾ (Wilmer et al., 1989)

2-2 ハムスター、ラット、サル

1 群 6 例の雄性カニクイザル、1 群雌雄各 20 例の Fischer344 系ラット及び雌雄各 10 例のシリアンゴールデンハムスターに、22 時間/日、7 日間/週で 26 週間、ホルムアルデヒドを吸入曝露した。吸入ガス濃度は 0、0.19(低用量)、0.98(中用量)及び 2.95 ppm(高用量)であった。ホルムアルデヒド投与に起因した死亡はみられなかった。サルでは 2.95 ppm 群において、嚙声、鼻甲介のうっ血及び扁平化生が認められた。ラットでは 2.95 ppm 群において、体重減少、肝重量の低下及び鼻甲介の扁平化生がみられた。ラット及びサルでは、ホルムアルデヒド 2.95 ppm の 6 カ月間連続吸入により、明らかな変化が認められた。ホルムアルデヒドの吸入に対し、ラット及びサルはモルモットに比較して感受性が高いことが示唆された。⁸⁾ (Rusch et al., 1983)

3. 遺伝毒性

Toxinet 資料

試験の種類	試験系	S9	結果	文献
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100 TA102 TA1535 TA1537 TA1538 TA98	-	陽性	O' Donovan & Mee, 1993 ⁹⁾
		-	陽性	
		-	陰性	
		-	陰性	
		-	陰性	
		-	陽性	
	大腸菌 WP2 _{uvrA} WP2	-	陽性 陽性	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100 TA100	+	陽性	Schmid et al., 1986 ¹⁰⁾
		-	疑陽性	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA100	-	陽性	Takahashi et al., 1985 ¹¹⁾
		-	陽性	
	大腸菌 WP2 _{uvrA} WP2	- -	陽性 陽性	
復帰突然変異	ネズミチフス菌 TA97 (plate) ネズミチフス菌 TA98 (plate) TA98 (plate) TA98 (pre-incubation) TA98 (pre-incubation)	-	陽性	Sarrifet et al., 1997 ¹²⁾
		-	陰性	
	+	陽性		
	-	陽性		
	+	陽性		
	ネズミチフス菌 TA100 (plate) TA100 (plate)	- +	陰性 陽性	

試験の種類	試験系	S9	結果	文献		
	TA100 (pre-incubation)	-	陽性			
	TA100 (pre-incubation)	+	陰性			
	ネズミチフス菌 TA1535 (plate)	-	陰性			
	TA1535 (plate)	+	陰性			
	TA1535 (pre-incubation)	-	陰性			
	TA1535 (pre-incubation)	+	陰性			
	ネズミチフス菌 TA1537 (plate)	-	陽性			
	TA1537 (plate)	+	陽性			
	TA1537 (pre-incubation)	-	陰性			
	TA1537 (pre-incubation)	+	陰性			
	染色体異常	ヒトリンパ球	- +		陽性 陽性	Schmid et al., 1986 ¹⁰⁾
	姉妹分体交換	ヒトリンパ球	- +		陽性 陽性	Schmid et al., 1986 ¹⁰⁾

ラットを用い、ホルムアルデヒドの短期間投与による in vivo 変異原性試験(精子形態異常試験及び優性致死試験)を行った。5 日間腹腔内注射によりホルムアルデヒドを 0.125-0.500mg/kg 投与した結果、精子頭部異常の有意な増加が認められた。ホルムアルデヒドを投与した雄と交配した雌の優性致死の発現率は対照群より有意に高かった。雄に投与後 1-7 日間に交配した雌では受精率の低下がみられた。¹³⁾ (Odeigah, 1997)

4. 癌原性

動物種 (系統/性)	投与 経路	用量、期間	結果	文献
ラット (F334/雌雄)	吸入	0、2、6、15ppm	陽性	IARC 1981 ¹⁴⁾

動物種 (系統/性)	投与 経路	用量、期間	結果	文献
ラット (F344/雄)	吸入	0, 0.1, 1.0, 10ppm, 6hr/日, 5日/週, 3ヵ月間曝露+25ヵ月間休薬 or 28ヵ月間曝露 電気凝固法による鼻粘膜損 傷群を設定	正常粘膜群: 陰性, 損傷粘膜群: 陽性	Woutersen et al., 1989 ¹⁵⁾
ラット (SD/雌雄)	経口 (飲水)	10, 50, 100, 500, 1000, 1500ppm, 104週間(生涯)	陽性	Soffritti et al., 1989 ¹⁶⁾ Soffritti et al., 2002 ¹⁷⁾
ラット (F334/雄)	吸入	0.3, 2, 15ppm, 6hr/日, 5日/週, 28ヵ月間曝露	陽性	Kamata et al., 1997 ¹⁸⁾

② 雄性シリアンゴールデンハムスターに、ホルムアルデヒドの 10 ppm を 5 日間/週で、生涯にわたって吸入投与した。生存率は対照群に比し低下した。投与群、対照群共に呼吸器系組織に腫瘍は観察されなかった。病理組織学的検査では、鼻腔の気道上皮の過形成及び化生が認められた。ホルムアルデヒドは、ジエチルニトロサミン (DEN) で誘発される呼吸器系腫瘍の補助因子となることが知られている。ホルムアルデヒドの 30 ppm を 5 時間/日、1 回/週で生涯にわたって吸入曝露した結果、気道の腫瘍発生は認められなかった。一方、ホルムアルデヒドの吸入投与の 2 日前に、それぞれ 1 回/週、10 週間 DEN を注射したハムスターでは、DEN 単独投与群に比較して気管の腫瘍の発生率の増加がみられた。¹⁹⁾ (Dalbey, 1982)

③ 1 群雌雄各約 120 例の Fischer344 系ラット及び C57BL/6 × C3HF1 系マウスに、ホルムアルデヒドの 0、2.0、5.6、14.3 ppm を 6 時間/日、5 日間/週、24 ヶ月間吸入曝露した。投与期間終了後 6 ヶ月間は休薬し回復性について検討した。曝露 6、12、18、24、27 及び 30 ヶ月に剖検した。ホルムアルデヒド曝露に関連した変化は、鼻腔及び上部気管に限定してみられ、その領域及び程度はホルムアルデヒド濃度依存的であった。鼻炎、上皮異形成及び扁平上皮化生が、ラットの全群及びマウスの中・高濃度群でみられた。曝露 27 ヶ月(休薬 3 ヶ月)には、マウスの 14.3 及び 5.6 ppm 群、並びにラットの 2.0 及び 5.6 ppm 群で、これらの変化の回復傾向が認められた。鼻腔の扁平上皮癌が、ラットの 14.3 ppm 群の 103 例(雄 51 例、雌 52 例)、5.6 ppm 群の 2 例(雌雄各 1 例)、並びにマウスの 14.3 ppm 群の 2 例に認められた。雄ラットの鼻腔でみられたポリープ状腺腫の発生頻度の増加においても、ホルムアルデヒド曝露との関連性が示唆された。²⁰⁾ (Kerns et al., 1982)

5. 生殖発生毒性

① SD 系妊娠ラットの妊娠 6～20 日に、ホルムアルデヒドの 0、5、10、20 又 40 ppm を 6 時間/日吸入曝露した。妊娠 21 日にラットを剖検し、母動物及び胎児の生殖パラメータについて検査した。いずれの投与群においても胚・胎児の死亡はみられず、胎児の外形、内臓及び骨格に異常は認

められなかった。20 ppm 以上の群で胎児体重の用量依存的な低下がみられ、40 ppm 群では対照群に比較して 20%以上の低下を示した。母動物に対する影響として、40 ppm 群で体重低下及び体重増加の抑制がみられた。結論として、ホルムアルデヒドの 40 ppm 曝露においても、胚致死作用及び催奇形性は認められなかった。²¹⁾ (Saillenfait et al., 1989)

② 妊娠 10 日目のラットの胚・胎児の羊水中にメタノール及びその代謝物であるホルムアルデヒド及び蟻酸ナトリウムを *in vitro* で直接微量注入し、胎児の生育と催奇形性について調べた。3 化合物の中でホルムアルデヒドが最も毒性が強く、生存率は 1.5 μg の注入で対照群の 42%、3.0 μg では 8%であった。蟻酸ナトリウムでは 5.0 μg からホルムアルデヒドと同様の生存率の低下がみられた。ホルムアルデヒドの低用量 (0.2-0.5 μg) では胎児蛋白の増加と頭腎長の増加がみられたが、高用量ではこれらの指標は逆に対照群の 50%以下に減少した。これに対し、メタノールでは 175 μg の過剰注入においても生存率は 80%以下に低下することなく、また、胎児蛋白も 20%以上減少することなくであった。メタノール、ホルムアルデヒド、蟻酸の毒性量は羊水量換算で、それぞれ 350、4、10mg/mL であった。²²⁾ (Contreras & Harris, 1995)

③ 妊娠ラットの妊娠 6-15 日にホルムアルデヒドの 1、2.5、5.0、7.5 及び 10mg を腹腔内注射した。ホルムアルデヒド投与により同産仔数は減少し、胎児体重は増加した。5mg 以上の群では出生後の耳介開展、切歯萌出に遅延がみられた(但し、雄では耳介開存のみは有意に早かった。運動機能面では遊泳行動に用量依存性の遅延が認められた。以上の結果は、妊娠中の本剤の投与は生後初期段階で身体的及び運動機能的発達に影響のあることを示している。²³⁾ (Malek et al., 1998)

④ 35 日齢の雄性ウズラ 75 例に、37%のホルムアルデヒド溶液の 0、2.5、5.0、10.0、20.0 mL/kg を 1 日量として毎日 8 週間経口投与した。10 mL/kg 以上の群では行動抑制、反応性低下、摂餌量低下及び体重減少がみられ、精巢の精細管精上皮の空胞化がみられた。5mL/kg までの群では精巢重量の低下が、2.5 mL/kg までの群では精細管径の減少が認められた。²⁴⁾ (Anwar et al., 2001)

6. 局所刺激性

ホルムアルデヒド及びのウサギ皮膚に対する刺激性を、単回閉塞貼布及び反復塗布により検討した。刺激作用は被験物質の濃度、適用方法及び曝露時間に依存した。単回閉塞貼布、4 時間、24 時間曝露条件下では、皮膚に軽度の炎症反応を惹起する閾値はホルムアルデヒドもグルタルアルデヒドも 2%であった。10 日間反復塗布における閾値は、ホルムアルデヒドでは 5%、グルタルアルデヒドでは 2.5%であった。一方、0.5%ホルムアルデヒド又は 0.2%グルタルアルデヒド溶液をウサギの眼に単回適用した結果、軽度の炎症性反応が認められた。²⁵⁾ (Krysiak, 1996)

7. その他の毒性

7-1 心、脈管系に対する作用

ペントバルビタール麻酔下のラットに 0.01mL/kg/min のホルマリンを点滴注入した。動脈圧、心拍数、末梢抵抗は急激に低下し、注入開始 59.9 $\pm$ 6.0 分後に死亡した。心電図の変化として、洞徐脈及び房室性不整脈がみられた。システインの付加注入によりこれらの障害は軽減され、生存時間は 2 倍以上になった。N-アセチルシステイン及び重炭酸ナトリウムでは改善作用は認められ

なかった。In vitro の摘出心房標本においてもホルムアルデヒドは、心拍数、心収縮力を低下させ、システインは拮抗作用を示した。²⁶⁾ (Strubelt et al., 1990)

7-2 免疫系に対する影響

雄性ラットにホルムアルデヒドの 0、20、40 及び 80 mg/kg を 28 日間強制経口投与し、免疫機能に対する影響について検討した。体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定(胸腺、肝臓、腎臓)に加えて、細胞数(脾臓、リンパ節)、病理組織学的検査(脾臓、胸腺、リンパ節、肝臓、腎臓、小腸、大腸)、免疫組織化学的検査(脾、リンパ節)を実施した。免疫機能検査として、血球凝集反応、ヒツジ赤血球に対する抗体産生能、生態防御機能(殺菌作用)、貪食活性について検討した。最高用量の 80 mg/kg 群では軽度であるが有意な体重減少がみられた。リンパ節重量は投与群で有意に増加した。しかし、リンパ系組織の細胞数に影響はみられなかった。²⁷⁾ (Vargova et al., 1993)

7-3 生殖器に対する影響

ラットに 10mg/kg のホルムアルデヒドを 30 日間投与した結果、精子の数、運動性及び生存率に有意な低下がみられた。更に精巣及び前立腺の DNA 含量、並びに前立腺及び精巣上体の組織蛋白量の低下がみられた。²⁸⁾ (Majumder & Kumar, 1995)

7-4 行動に対する影響

15、30、45 及び 60 日齢のラットに、ホルムアルデヒドの 1、10 及び 50mg を腹腔内注射し、行動に及ぼす影響をオープンフィールド法により検討した。本剤投与により、殆どの例で活動性の有意な減少がみられた。いくつかの例外を除き、これらは自発運動(探索行動)に関連している。情動行動の変化も認められた。これらの影響はラットの日齢と共に増加した。²⁹⁾ (Malek et al., 1997)

7-5 神経系に対する影響

40 例の Wistar 系ラットを用い、迷路試験を行った。各 13 例には 2.6 又は 4.6ppm のホルムアルデヒドを 1 日 10 分間、週 7 日間、90 日間吸入させた。対照群 14 例には水蒸気を同様に処置した。投与群では対照と比較し、餌をみつめるまでの時間は延長し、誤選択回数も増加したことから、神経毒性が示唆された。³⁰⁾ (Pitten et al., 2000)

7-6 腎臓に対する影響

1 群 8 例の SD 系ラットを使用し、A 群には歯髄切断時に使用する量の 20 倍のホルムアルデヒドをラットに尾静脈内投与した。B 群では同 100 倍量を、C 群では対照として生理食塩液を同様に投与した。血液検査(BUN、クレアチニン)は投与 24 及び 48 時間後に、尿検査(LDH)は 24 時間後に行った。投与 48 時間後にはラットを剖検し、腎臓の病理組織学的検査を行った。結論として、通常の歯髄切断術の臨床用量及びその 100 倍量のホルムアルデヒドの投与により、腎臓への影響は認められなかった。³¹⁾ (Boj et al., 2003)

8. ヒトにおける知見

15 名の病院職員を 2 群に分け二重盲検法により 0 又は 2ppm のホルムアルデヒドを 40 分間、温度 23°C、湿度 50%の部屋で 5 分間曝露した後、10 分間の運動負荷を行うプログラムを 2 回繰り返した。24 時間後に PEFR(ピーク呼気流量)を測定した。肺機能は 4 日間の曝露で変化はなかった。

平均 FEV_{1.0}(1 分間努力呼気量)は 3%以上変化することはなかった。PEFR の結果からも遅発性の閉塞性換気障害は認められなかった。異臭刺激は一過性であり、眼への刺激が最もしばしばみられる訴えであった。結論として、2ppm のホルムアルデヒド曝露による急性及び遅発性の肺機能障害は認められず、刺激症状もきわめてわずかであった。³²⁾ (Schachter et al., 1987)

引用文献

- 1) OECD SIDS Initial Assessment Report for SIAM 14; Formaldehyde, March 2002.
- 2) Johannsen FR, Levinskas GJ, Tegeris AS. Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicol. Lett.* 1986; 30(1): 1-6
- 3) Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J. Appl. Toxicol.* 1987; 7(1): 43-9
- 4) Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Clary JJ. Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1988; 26(5): 447-52
- 5) Til HP, Woutersen RA, Feron VJ, Hollanders VH, Falke HE, Clary JJ. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(2): 77-87
- 6) Tobe M, Naito K, Kurokawa Y. Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology* 1989; 56(1): 79-86
- 7) Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rat: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol.Lett.* 1989; 47(3): 287-93
- 8) Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol.Appl. Pharmacol.* 1983; 68(3): 329-43
- 9) O' Donovan MR, Mee CD. Formaldehyde is a bacterial mutagen in a range of salmonella and Escherichia indicator strains. *Mutagenesis.* 1993; 8(6): 577-81
- 10) Schmid E, Goggelmann W, Bauchinger M. Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and Salmonella typhimurium. *Mutagenesis* 1986; 1(6): 427-31
- 11) Takahashi K, Morita T, Kawazoe Y. Studies on chemical carcinogens and mutagens. Part XXX. Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutat. Res.* 1985; 156(3): 153-61
- 12) Sarrif AM, Krahn DF, Donovan SM, O' Neil RM. Evaluation of Hexamethylphosphor- amide for gene mutations in Salmonella Typhimurium using plate incorporation, preincubation, and suspension assays. *Mutat. Res.* 1997; 380(1-2): 167-77
- 13) Odeigah PG. sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat. Res.* 1997; 389(2-3): 141-8
- 14) IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Final report on a chronic inhalation toxicology study in rats and mice exposed to formaldehyde. 1981

- 15) Woutersen RA, Van Garderen-Hoetmer A, Bluijntjes JP, Zwart A, Feron VJ. Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *J. Appl. Toxicol.* 1989; 9(1): 39–46
- 16) Soffritti M, Maltoni C, Maffei F, Biagi R. Formaldehyde: An experimental multipotential carcinogen. *Toxicol. Ind. Health* 1989; 5(5): 699–730
- 17) Soffritti M, Belpoggi F, Lambertin L, Lauriola M, Padovani M, Maltoni C. Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 982: 87–105
- 18) Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Saito M, Kurokawa Y. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-334 rats. *J. Toxicol. Sci.* 1997; 22(3): 239–254
- 19) Dalbey WE. Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology* 1982; 24(1): 9–14
- 20) Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res.* 1983; 43(9): 4382–92
- 21) Saillenfait AM, Bonnet P, de Ceaurriz J. The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food Chem. Toxicol.* 1989; 27(8): 545–8
- 22) Contreras KM, Harris C. Embryotoxicity of methanol, formaldehyde and sodium formate in the rat conceptus in vitro: exposure by direct intraamniotic microinjection. *Toxicologist* 1995; 15(1): 163
- 23) Malek FA, MOrtiz KU, Paul I, BienengrOaber V, FanghOanel J. Physical and motoric development of rats prenatal formaldehyde exposure. *Teratology* 1998; 58(1): 23A
- 24) Anwar MI, Khan MZ, Muhammad G, Bachaya A, Babar AM. Effects of dietary formalin on the health and testicular pathology of male Japanese quails(*Coturnix coturnix Japonica*). *Vet. Hum. Toxicol.* 2001; 43(6): 330–3
- 25) Krysiak B. [Evaluation of the irritative action of formaldehyde and glutaraldehyde.] *Med. Pr.* 1996; 47(2): 143–9. Polish.
- 26) Strubelt O, Brasch H, Pentz R, Younes M. Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1990; 28(2): 221–33
- 27) Vargova M, Wagnerova J, Liskova A, Jakubovsky J, Gajdova M, Stolcova E, Kubova J, Tulinska J, Stenclova R. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 1993; 16(3): 255–75
- 28) Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1995; 39(1): 80–2
- 29) Malek FA, MOrtiz KU, Paul I, BienengrOaber V, FanghOanel J. Influence of formaldehyde on the open field behavior of rats. *Teratology* 1997; 56(6): 399

- 30) Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol. Res. Pract.* 2000; 196(3): 193–8
- 31) Boj JR, Marco I, Cortes O, Canalda C. The acute nephrotoxicity of systemically administered formaldehyde in rats. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2003; 4(1): 16–20
- 32) Schachter EN, Witek TJ Jr, Brody DJ, Tosun T, Beck GJ, Leaderer BP. A study of respiratory effects from exposure to 2.0ppm formaldehyde in occupationally exposed workers. *Environ Res.* 1987; 44(2): 188–205

REC JAPAN SAFETY DATA